

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-184929

(43)Date of publication of application : 12.08.1991

(51)Int.Cl.

C07C 31/38
 C07C 29/40
 // B01J 31/02
 C07B 61/00

(21)Application number : 01-323851

(71)Applicant : KANTO CHEM CO INC

(22)Date of filing : 15.12.1989

(72)Inventor : MURATA KUNIHIKO
 FUKIAGE AKIO
 YOSHIDA MASAHIRO
 FUJI TSUNENORI

(54) OPTICALLY ACTIVE FLUOROALCOHOL AND PRODUCTION THEREOF

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R₁ and R₂ are 1-18C alkyl; asterisk mark * indicates asymmetric carbon atom).

EXAMPLE: (2R,3S)-3-Fluoro-2-nonanol.

USE: A synthetic intermediate for ferroelectric liquid crystal compounds, medicines, agricultural chemicals, etc.

PREPARATION: An organometallic reagent as an alkylating agent is added to a fluoroaldehyde expressed by formula II in the presence or absence of a catalyst to afford the compound expressed by formula I. For example, an optically active amino-alcohol is used as the catalyst and a dialkylzinc reagent is used as the organometallic reagent. The optically active fluoroaldehyde is also a new substance and readily obtained by reducing an optically active α -fluorocarboxylic acid ester or oxidizing an optically active 2-fluoro-1-alkanol.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

平3-184929

⑤Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	③公開 平成3年(1991)8月12日
C 07 C 31/38 29/40		6958-4H 8827-4H	
// B 01 J 31/02	1 0 2 X	6939-4G	
C 07 B 61/00	3 0 0		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全9頁)

④発明の名称 光学活性フルオロアルコールおよびその製造方法

②特 願 平1-323851

②出 願 平1(1989)12月15日

⑦発明者 村田 邦彦 埼玉県草加市稻荷1-7-1 関東化学株式会社中央研究所内

⑦発明者 吹上 秋夫 埼玉県草加市稻荷1-7-1 関東化学株式会社中央研究所内

⑦発明者 吉田 正広 埼玉県草加市稻荷1-7-1 関東化学株式会社中央研究所内

⑦発明者 藤井 恒宣 埼玉県草加市稻荷1-7-1 関東化学株式会社中央研究所内

⑦出願人 関東化学株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号

⑦代理人 弁理士 安田 有三

明細書

1. 発明の名称

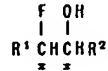
光学活性フルオロアルコールおよびその
製造方法

対して、触媒の存在下、または不存在下、アルキル化剤として使用し得る有機金属試薬を付加させることを特徴とする一般式(1)



2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式



(式中、R¹は炭素原子数1から18のアルキル基であり、R²は、炭素原子数1から18のアルキル基を示す。Cは、不齊炭素原子を示す)で表される光学活性フルオロアルコール。

(2) R²がメチル基である請求項(1)記載の光学活性フルオロアルコール。

(3) 下記一般式



(式中、R¹は炭素原子数1から18のアルキル基である)で表されるフルオロアルデヒドに

(式中、R¹は炭素原子数1から18のアルキル基であり、R²は、炭素原子数1から18のアルキル基を示す。Cは、不齊炭素原子を示す)で表される光学活性フルオロアルコールの製造方法。

(4) 前記のフルオロアルデヒドとして光学活性フルオロアルデヒドを用い、これに、触媒不存在下、アルキル化剤として使用し得る有機金属試薬を付加させることを特徴とする請求項(3)記載の光学活性フルオロアルコールの製造方法。

(5) 前記の触媒として光学活性アミノアルコールを用い、前記の有機金属試薬としてジアルキル亜鉛試薬を用いることを特徴とする請求

特開平 3-184929(2)

項(3) 記載の光学活性フルオロアルコールの
製造方法。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、新規光学活性フルオロアルコールに関する。該化合物は、医薬、農薬、その他生理活性物質、機能性材料の合成中間体として有用である。特に、機能性材料として注目を浴びている強誘電性液晶化合物の合成中間体として有用である。本発明の化合物は、分子内に、二つの不斉炭素を有し、かつ極性基であるフルオロ基を有する新規光学活性化合物であり、本化合物を、ビフェニル、フェニルビリミジン、フェニルビリジン誘導体等と結合する事により、種々の強誘電性液晶化合物に導く事ができる。

[背景技術]

分子内にフルオロ基を有する光学活性物質は、特異な物性を有するため、工業原料医薬、農薬、機能性材料等の分野で注目されている。医薬分野においては、これまでに含フッ素ステロイド

- 3 -

を始めとする生理活性物質 (Chemical Times, 2241 (1986), Chemical Times, 8 (1987)) 等が知られている。

一方、機能性材料分野における強誘電性液晶材料においては、これまで、2-メチル-1-ブタノール、4-メチル-1-ヘキサンオール、2-ヘキサンオール等の光学活性アルコールや、2-メチルブタン酸、4-メチルヘキサン酸等の光学活性カルボン酸を用いて合成した化合物が主であったが、これらは、応答速度が遅いため、それを改善するために、応答速度に関与する自発分極の大きな材料開発を目的として、近年種々の光学活性アルコール、カルボン酸等が研究開発されている。たとえば、光学活性2-フルオロー-1-オクタノール (特開昭62-93248、特開昭62-198633)、光学活性1,1,1-トリフルオロー-2-オクタノール (特開昭63-307837) が、また、分子内に、2つの不斉炭素を有する光学活性3-メチル-2-クロロー-ペンタノール (特開昭60-168780)、光学活性

- 4 -

3-メチル-2-クロロー-1-オクタノール (特開昭63-165371) が、報告されている。しかしながら、その数は少なく、強誘電性液晶材料の合成中間体として有用な種々の光学活性アルコールの開発が望まれている。

そこで、本発明者等は、応答速度の速い強誘電性液晶化合物を合成する際に有用な新規光学活性アルコールの提供を目的として鋭意研究したところ、本発明に係る新規化合物を提供することに成功した。

[発明の開示]

本発明者等は、式(1)



(但し、R¹は炭素原子数1から18のアルキル基であり、R²は、炭素原子数1から18のアルキル基を示す。Cは、不斉炭素原子を示す) で表される新規光学活性フルオロアルコールを提供することに成功した。

- 5 -

その新規光学活性フルオロアルコールとは、分子内に、フルオロ基および水酸基の置換した2つの不斉炭素を有しており、フルオロ基の置換した炭素が、(R) または(S) の絶対配置を有し、水酸基の置換している炭素がラセミ炭素である光学活性フルオロアルコール、フルオロ基の置換した炭素がラセミ炭素で、水酸基の置換している炭素が(R) または(S) の絶対配置を有する光学活性フルオロアルコール、およびフルオロ基の置換した炭素と水酸基の置換している炭素が、それぞれ独立に(R) または(S) の絶対配置を有する光学活性フルオロアルコールである。それらの合成方法としては、フルオロ基を置換基として有する炭素原子が、(R) または(S) の絶対配置を有し、水酸基を置換基として有する炭素原子がラセミ炭素原子である光学活性フルオロアルコールは、光学活性フルオロアルデヒドを、アルキル化剤として使用し得る有機金属試薬でアルキル化することにより合成することができる。フルオロ基を置換基として有する

- 6 -

特開平 3-184929(3)

炭素原子がラセミ炭素原子で、水酸基を置換基として有する炭素原子が(R)または(S)の絶対配置を有する光学活性フルオロアルコールは、ラセミ体のフルオロアルデヒドを、光学活性アミノアルコール触媒下、ジアルキル亜鉛試薬で不齊アルキル化することにより合成することができる。フルオロ基を置換基として有する炭素原子が(R)の絶対配置を有し、水酸基を置換基として有する炭素原子が(S)の絶対配置を有するか、または、フルオロ基を置換基として有する炭素原子が(S)の絶対配置を有し、水酸基を置換基として有する炭素原子が(R)の絶対配置を有する光学活性フルオロアルコールは、光学活性フルオロアルデヒドを使用し、そのアルデヒドを、アルキル化剤として使用し得る有機金属試薬でジアステレオ選択性にアルキル化するか、または、光学活性アミノアルコール触媒下、ジアルキル亜鉛試薬で不齊アルキル化することにより合成することができる。水酸基を置換基として有する炭素原子においての絶対配置の異

- 7 -

なるジアステレオマーである光学活性フルオロアルコールは、スルホン酸エステルに変換後、カルボン酸塩と反応させることにより、反転したカルボン酸エステルに変換し、これを加水分解することにより合成することができる。また、本発明者らは、前記光学活性フルオロアルコール(1)の合成において、それらの中間体である、式(2)



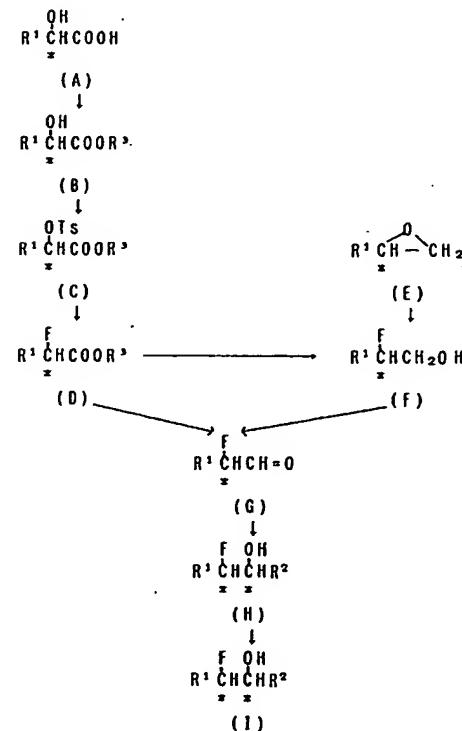
(式中、R¹は炭素原子数1から18のアルキル基であり、Cは、不齊炭素原子を示す)で表される新規光学活性フルオロアルデヒドをも提供することに成功した。

これまでに、ラセミ体のフルオロアルデヒド、たとえば、2-フルオロヘプタナールは、1-トリメチルシリルオキシ-2-ヘプテンとフッ素ガスをフレオン11中で反応させることにより合成されている (Tetrahedron Letters.. 27,

- 8 -

2715 (1986))。しかしながら、光学活性フルオロアルデヒドは、この方法では合成できず、これまでにも、全く報告されていなかったものである。本発明者等は、光学活性α-フルオロカルボン酸エステルの還元もしくは、光学活性2-フルオロ-1-アルカノールの酸化によつて、容易に、新規光学活性フルオロアルデヒドを提供することに成功した。

以下に、本発明に係る光学活性フルオロアルコールの合成経路を式示し、それらの合成方法について説明する。



- 9 -

- 10 -

特開平 3-184929(4)

(式中、R¹は炭素原子数1から18のアルキル基であり、R²は、炭素原子数1から18のアルキル基を示し、R³は、炭素原子数1から18のアルキル基を示す。Cは、不齊炭素を示す)

前記工程図において、式(B)の光学活性α-ヒドロキシカルボン酸エステルは式(A)の光学活性α-ヒドロキシカルボン酸を、p-トルエンスルホン酸等の触媒下、アルコールと、加熱攪拌することにより合成することができる。

式(C)の光学活性α-トシリオキシカルボン酸エステルは、式(B)の化合物を、トシリ酸クロリドと反応させて、合成することができる。

式(D)の光学活性α-フルオロカルボン酸エステルは、式(C)の化合物を、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、触媒として、18-クラウン-6-エーテル存在下、フツ化カリウムと加熱攪拌することにより合成することができる。

式(F)の光学活性α-フルオロアルコールは、式(D)の化合物を、エーテル等の溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤で還元する

- 11 -

か、もしくは、式(E)の光学活性1,2-エボキシアルカンにフツ化水素を付加することにより合成することができる。

式(G)の光学活性フルオロアルデヒドは、式(D)の化合物を、エーテル等の溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤で還元するか、または、式(F)の化合物を、塩化オギザリル、ジメチルスルホキシドおよびトリエチルアミンを用いて酸化することにより、合成することができる。式(G)のラセミ体のフルオロアルデヒドは、同様にして、ラセミ体の式(D)の化合物、または、ラセミ体の式(F)の化合物から合成することができる。

フルオロ基を置換基として有する炭素原子が(R)または(S)の絶対配置を有し、水酸基を置換基として有する炭素原子がラセミ炭素である式(H)の光学活性フルオロアルコールは、式(G)の光学活性フルオロアルデヒドに、アルキル化剤として使用し得る有機金属試薬たとえば、アルキルマグネシウム試薬、アルキルリチウム試

- 12 -

の絶対配置を有し水酸基を置換基として有する炭素原子が(R)の絶対配置を有する、式(H)の光学活性フルオロアルコールは、式(G)の光学活性フルオロアルコールに、前記アルキル化剤として使用し得る有機金属試薬をジアステレオ選択的に付加させるか、または、前記光学活性アミノアルコールを触媒として用い、ジアルキル亜鉛試薬を不齊付加させることにより合成することができる。

式(H)の光学活性フルオロアルコールに對し、ジアステレオマーの関係にある、式(I)の光学活性フルオロアルコールは、式(H)の光学活性フルオロアルコールを、塩化メチレン等の溶媒中、メタンスルホン酸クロリド等のスルホン酸ハライドと反応させてスルホン酸エステルに変換した後、これを、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、酢酸カリウム等のカルボン酸塩と反応させて、水酸基を置換基として有する炭素原子の絶対配置の異なるエステルを得、これを、加

素、アルキルチタン試薬、アルキル鉛試薬、アルキル亜鉛試薬等を付加することにより合成することができる。フルオロ基を置換基として有する炭素原子がラセミ炭素で、水酸基を置換基として有する炭素原子が(R)または(S)の絶対配置を有する式(H)の光学活性フルオロアルコールは、式(G)のラセミ体のフルオロアルデヒドに、触媒として既知の光学活性ジブチルノルエフェドリン (J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1960 (1987))、光学活性ピロリジルメタノール (J. Am. Chem. Soc., 109, 7111 (1987))、光学活性1-ビペリジノ-3,3-ジメチル-2-ブタノール (J. Am. Chem. Soc., 110, 7877, (1988)) 等の光学活性アミノアルコールを触媒として用い、ジアルキル亜鉛試薬を不齊付加させることにより合成することができる。フルオロ基を置換基として有する炭素原子が(R)の絶対配置を有し水酸基を置換基として有する炭素原子が(S)の絶対配置を有するか、またはフルオロ基を置換基として有する炭素原子が(S)

- 13 -

- 14 -

特開平 3-184929(5)

水分解することにより得ることができる。

なお、本明細書中の光学活性フルオロアルコールにおける水酸基を置換基として有する炭素原子の絶対配置は、試品から誘導化して、比旋光度等の物性値の比較を行なつていなかったため、絶対的には決定していない。しかしながら、 α 位にハロゲン原子を置換基として有する不斉炭素原子を有する光学活性 α -ハロゲン化カルボニル化合物に対するアルキル化反応において、光学活性 α -ハロゲン化カルボニル化合物は、その遷移状態において、カルボニル酸素とハロゲン原子が、アンチ-ペリプラナーに配向し、立体障害の少ない方向からアルキル化が進行すると報告されていること (Asymmetric Synthesis ed by J. D. Morrison, Academic Press, New York (1983))、また、(1S, 2R) の絶対配置を有する光学活性 N,N -ジブチルノルエドリン触媒下、n-ヘプタナールに対して、ジメチル亜鉛またはジエチル亜鉛を不齊付加した場合、(S) の絶対配置を有する光学活性アルコー

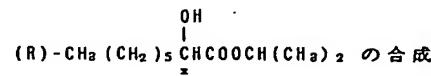
— 15 —

いが、これに従つて、示したものである。

以下、実施例により詳細に本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

(a)



(R) - 2 - ヒドロキシオクタン酸 8.0 g (50 mmol)、p - トルエンスルホン酸 0.1 g を、イソプロピルアルコール 100mL に溶解し、4 時間加热還流した。反応終了後、イソプロピルアルコールを留去し、残さを n-ヘキサン 100mL に溶解し、2% 炭酸水素ナトリウム水溶液 30mL、次いで、純水 30mL で洗浄した。次いで、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残さを減圧蒸留して、標記の (R) - 2 - ヒドロキシオクタン酸イソプロピルエステルを得た。

沸点 (78-80°C / 0.7 mmHg) 収量 9.2 g

— 17 —

ルが得られ、また、(1R, 2S) の絶対配置の触媒を用いると逆の絶対配置を有する光学活性アルコールが得られると報告されていること (J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1690 (1987) : 有合化, 47, 11 (1989)) から判断すると、たとえば、(S) - 2 - フルオロオクタナールに触媒不存在下、アルキル化剤として、メチルチタニウムトリイソプロポキシド等のメチル化剤を作用させるか、または、(1R, 2S) - N,N - ジブチルノルエドリン触媒下、ジメチル亜鉛を付加させると、(2R, 3S) の絶対配置を有する光学活性 3 - フルオロ - 2 - ノナノールが生成すると考えられる。また、ラセミ体の 2 - フルオロオクタナールに、(1S, 2R) の絶対配置を有する光学活性 N,N -ジブチルノルエドリン触媒下、ジメチル亜鉛を付加させると、(2S) の絶対配置を有する光学活性 3 - フルオロ - 2 - ノナノールが生成すると予想されるため、本発明に係る新規な光学活性フルオロアルコールの絶対配置は、絶対的には、確認はされていない

— 16 —

(b)



ビリジン 50mL に、前記(a) で得られた (R) - 2 - ヒドロキシオクタン酸イソプロピルエステル 7.3 g (36 mmol) (光学純度 93% ee) を溶解し、これにトシリ酸クロリド 8.4 g (44mmol) を -5°C - 0°C で滴下した。0°C で、2 時間攪拌した後、氷水中に投入した。クロロホルムで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを留去し残さをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) により精製した後、減圧蒸留することにより、標記の (R) - 2 - トシリオキシオクタン酸イソプロピルエステルを得た。

沸点 (160-165°C / 0.7 mmHg) 収量 11.3 g

— 18 —

特開平 3-184929(6)

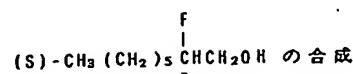
(c)



ジメチルホルムアミド 20mL 中に、前記(b)で得られた(R) - 2 - トシリオキシオクタン酸イソプロピルエステル 3.4 g (9.5mmol)、フッ化カリウム 1.6 g (28 mmol)、18-クラウン - 6 - エーテル 0.8 g (30 mmol) を加え、100°C で 41 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷水に注ぎ、エーテル抽出した。そのエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、エーテルを留去した。残さをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン - クロロホルム）により精製した後、減圧蒸留して、標記の(S) - 2 - フルオロオクタン酸イソプロピルエステルを得た。

沸点 (88-90°C / 6 mmHg) 収量 0.87 g

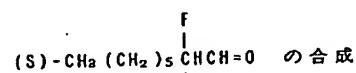
(d)



前記(c)で得られた(S) - 2 - フルオロオクタン酸イソプロピルエステル 0.22 g (0.1mmol) をエーテル 1 mL に溶解し、これを、0°C で、エーテル 3 mL に懸濁した水素化リチウムアルミニウム 0.017 g (0.5mmol) に滴下した。室温で、18 時間攪拌した後、反応液を、氷冷した 2 N 塩酸中に投入した。エーテル抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去した。残さを減圧蒸留することにより、標記の(S) - 2 - フルオロ - 1 - オクタノールを得た。

沸点 (115-120°C / 13mmHg) 収量 0.15 g

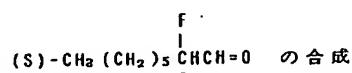
(e)-1



前記(c)で得られた(S) - 2 - フルオロオク

- 20 -

(e)-2



塩化メチレン 300mL に、塩化オギザリル 40mL (0.47 mmol) を混合し -78°C に冷却した。これに、塩化メチレン 100mL に溶解したジメチルスルホキシド 66.4 mL (0.94mmol) を滴下し、15 分攪拌した。次いで、前記(d)で得られた(S) - 2 - フルオロ - 1 - オクタノール 29.6 g (0.20mmol) を塩化メチレン 200mL に溶解し、これを、ゆっくりと滴下した。さらに -78°C で 1 時間攪拌した後、トリエチルアミン 195mL (1.40mmol) を滴下した。反応液を水中に投入した後、分離した。水層を塩化メチレン 300mL で抽出し、有機層を合わせ、2 N 塩酸 2 N 硫酸水素ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを留去した後、残さを減圧蒸留することにより標記の(S) - 2 - フルオロオクタノール

- 22 -

- 19 -

タン酸イソブチルエステル 0.65 g (3.2mmol) をエーテル 10mL に溶解し、これに、-70°C で水素化ジイソブチルアルミニウムの n - ヘキサン溶液 3 mL (1 mmol / 1.3 mmol) を滴下した。-70°C で 1 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に投入した。エーテル抽出後、そのエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去した。残さを減圧蒸留することにより標記の(S) - 2 - フルオロオクタノールを得た。

沸点 (37-40 / 5 mmHg) 収量 0.39 g

プロトン NMR δ 値 (ppm)

0.7-2.0 (9H, n, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 2.5 (2H, n, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}-$) 3.5 (2H, n, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}-$) 4.4 5.2 (1H, dt, J=48, 6Hz, $-\text{CH}_2\text{F}-$) 9.7 (1H, d, J=6Hz, $-\text{CH}=0$)

 $[\alpha]_D^{25} = -24.8^\circ$ (c = 2.0, EtOH)

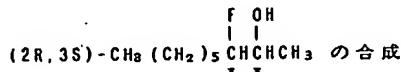
- 21 -

特開平 3-184929(7)

を得た。

沸点 (37-38°C / 5 mmHg) 収量 23.2 g

(f)-1

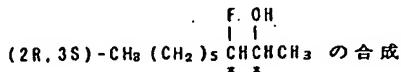


アルゴン雰囲気中で、(1R, 2S) - N,N - ジブチルノルエフエドリン 2.0 g (7.6 mmol) (J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990(1987))、前記(e)で得られた(S) - 2 - フルオロオクタナール 12.6 g (86 nmol) および乾燥 n - ヘキサン 1500 ml を室温で 30 分間攪拌した。0 °C に冷却した後、1 N ジメチルアミン n - ヘキサン溶液 170 ml (170 nmol) を滴下した。滴下後、室温で 2 日間攪拌した後、混合物を氷冷した 2 N 塩酸中に投入した。分層後、水層を塩化メチレン 300 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した後、塩化メチレンを留去した。残さを減圧蒸留することにより前記の (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 2 - ノナノールを得た。

- 23 -

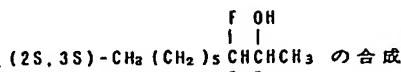
(S) 3.7 % であつた。

(f)-2



前記(e)で得られた(S) - 2 - フルオロオクタナール 0.1 g (0.6 nmol) をエーテル 2 ml に溶解し、アルゴン雰囲気中で、-78°C で、メチルチタニウムトリイソプロポキシド 0.17 g (0.7 nmol) を添加した。ついで、-50°C で 10 時間攪拌した後、氷水中に投入した。エーテルで抽出した後、そのエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを留去して (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 2 - ノナノール 0.9 g を得た。ガスクロマトグラフィーによる分析から、ジアステレオマー過剰率は、67% de であつた。

実施例 2



- 25 -

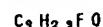
沸点 (51-53°C / 0.8 mmHg) 収量 9.1 g

プロトン NMR δ (ppm)

0.87(3H, t, J=5Hz, CH₃) 1.10(3H, d, J=6Hz, CH(OH)CH₂) 1.2-2.0(10H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CHF) 2.9(1H, d, J=5Hz, OH) 3.1-4.2(1H, m, CH(OH)) 3.1-4.9(1H, dq, CHF)

[α]_D²⁵ = -23.4° (c = 2.0, EtOH)

元素分析



C H F

理論値 66.63 11.80 10.71

測定値 65.70 11.73 10.64

なお、この化合物には、4種の立体異性体が存在する。本実施例で得られた化合物を(S) - α - アセトキシプロパン酸クロリドで誘導化し、ガスクロマトグラフィー (PEG-20M, df = 0.3 μm, 0.25 mm × 25 m) で分析した結果、4種の立体異性体の存在比は、(2R, 3S) 89.3% (2S, 3R) 2.3% (2R, 3R) 4.7% (2S,

- 24 -

実施例 1 (f)-1 で得られる (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 2 - ノナノール 10.3 g (63.5 nmol) およびビリジン 12.0 ml (146 nmol) を塩化メチレン 50 ml に溶解した。これに、メタンスルホン酸クロリド 7.0 ml (90 nmol) を 30 分かけて滴下した。一晩攪拌後、反応混合物を 2 N 塩酸中に投入した。分層後、水層を塩化メチレン 150 ml で抽出し、有機層を合わせ、その有機層を、炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで、飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、メタンスルホン酸エステル 16.6 g を得た。これを、ジメチルスルホキシド 300 ml 中で、酢酸カリウム 23.7 g (241 nmol) および 18-クラウン - 6 - エーテル 5.0 g (19.1 nmol) と 100°C で 15 時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水中にあけ、エーテルで抽出した。このエーテル層を、2% 炭酸水素ナトリウム、2% 塩酸、次いで、飽和食塩水で洗浄した。エーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、エーテルを留去して、酢酸エステル 12.8 g を得た。これを、

- 26 -

特開平 3-184929(8)

1 N 塩酸メタノール 200mL に溶解し、40°Cで3時間搅拌した。次いで炭酸水素ナトリウムで中和し、エーテルを添加し、析出した塩を沪過した後、溶媒を留去した。残さをエーテルに溶解した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを留去した後、残さを減圧蒸留することにより標記の (2S, 3S) - 3 - フルオロ - 2 - ノナノールを得た。

沸点 (41-45°C / 0.7mmHg) 収量 6.9g

プロトンNMR δ (ppm)

0.89(3H, t, J=6Hz, CH₃) 1.19(3H, dd, J=6, 1Hz, CH(OH)CH₂) 1.2-2.0(10H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CHF) 2.04(1H, dd, J=4, 3Hz, OH) 3.4-4.2(1H, m, CH(OH)) 3.4-4.6(1H, dq, J=63, 6Hz, CHF)

[α]_D²⁵ = -18.6° (c = 1.8, EtOH)

なお、この化合物には、4種の立体異性体が存在する。本実施例で得られた化合物を (S) - α - アセトキシプロパン酸クロリドで誘導化し、ガスクロマトグラフィー (PEG-20M, df = 0.3

- 27 -

CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CHF) 2.5(1H, s, OH) 3.3-4.2(1H, m, CH(OH)) 3.3-4.9(1H, dq, CHF)
[α]_D²⁵ = +1.91° (c = 2, EtOH)

なお、この化合物には、4種の立体異性体が存在する。本実施例で得られた化合物を (S) - α - アセトキシプロパン酸クロリドで誘導化し、ガスクロマトグラフィー (PEG-20M, df = 0.3 μm, 0.25mm × 25m) で分析した結果、4種の立体異性体の存在比は、(2R, 3S) 15.0% (2S, 3R) 49.4% (2R, 3R) 1.9% (2S, 3S) 33.7% であった。

使用例 1

(a) (1R)-C₆H₁₃CHCHO- の合成

反応管に、実施例 3 で得られる (2S) - 3 - フルオロ - 2 - ノナノールと、トシリ酸クロリドとから合成した (2S) - 3 - フルオロ - 2 - トシリオキシノナノール 13.6g、2 - フルオロフェノール 4.8g、炭酸ナトリウム 12g およびシク

- 29 -

μm, 0.25mm × 25m) で分析した結果、4種の立体異性体の存在比は、(2R, 3S) 6.1% (2S, 3R) 3.7% (2R, 3R) 0.5% (2S, 3S) 89.7% であった。

実施例 3

(2S)-CH₃(CH₂)₅ の合成

実施例 1 (f)-1 において、(1R, 2S) - N,N - ジブチルノルエフエドリン 2.0g に替えて (1S, 2R) - N,N - ジブチルノルエフエドリン 2.0g を用い、また、(S) - 2 - フルオロオクタナール 12.6g に替えて、ラセミ体の 2 - フルオロオクタナール 12.6g を用い、他は、実施例 1 (f)-1 と同様に操作して、(2S) - 3 - フルオロ - 2 - ノナノールを合成した。

沸点 (48-49.5°C / 0.5mmHg) 収量 8.6g

プロトンNMR δ (ppm)

0.89(3H, t, J=6Hz, CH₃) 1.1(1H, d, J=6Hz, CH(OH)CH₂) 1.2-2.0(10H, m,

- 28 -

ロヘキサン 100mL を仕込み、140°Cで15時間加热搅拌した。反応液を希塩酸に注加し、エーテルで抽出した後、水洗し硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残留分をヘキサン / ベンゼン = 1 / 1 を溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、精製次いでアセトンで再結晶して (1R) - 2 - (1 - メチル - 2 - フルオロオクチル) オキシフルオロベンゼン 5.89g を得た。なお、上記の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーのみの精製である。

収率 53.5% HPLC 94.5%

(b) (1R)-C₆H₁₃CHCHO- の合成

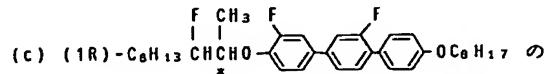
反応管に、(a) で得られた、(1R) - 2 - (1 - メチル - 2 - フルオロオクチル) オキシフルオロベンゼン 5.89g、クロロホルム 20mL を仕込み、室温搅拌下に、Br₂ 4 g を30分以上かけて滴下した。反応液を、希水酸化ナトリウム水浴

- 30 -

特開平 3-184929(9)

液に注加し、クロロホルム層を食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、残留分 [(1R)-3-フルオロ-4-(1-メチル-2-フルオロオクチル)オキシプロムベンゼン] 6.70 gを得た。

収率 87% HPLC 96.0%



合成

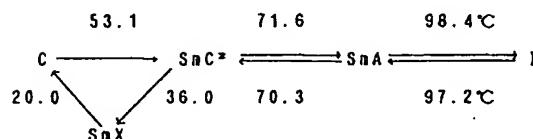
窒素気流下、反応液に Hg 0.27 g I₂ 少量を仕込み、これに 2-フルオロ-4-ブロム-4'-オクチルオキシフエニル 3.56 g の THF 20 mL 溶液の適当量を注加し、加温した。反応開始後、残りの THF 溶液を還流攪拌下に滴下し、滴下後、2 時間攪拌還流してグリニヤール試薬を作成した。別の容器に Cl₂Pd(PPh₃)₂ 0.03 g および THF 2 mL を仕込み、窒素気流下に (iso-C₆H₅)₂AlH / ヘキサンの 1 mL を加え、さらに、前記(b)で得られた (1R)-3-フルオロ-4-(1-メチル-2-フルオロオクチル)オキシ

- 31 -

プロムベンゼン 2.10 g の THF 15 mL 溶液を加え、50-55°C に加温しこれに、先に作成したグリニヤール試薬を滴下し、同温度で 2 時間熟成した。反応液を希塩酸に注加し、ベンゼンで抽出し、水洗後、芒硝で乾燥し、溶媒を留去した。残留分をクロマトグラフィーにて精製し、さらに、メタノール / アセトン混合溶媒で再結晶することにより、(1R)-3,3'-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-フルオロオクチル)オキシ-4"-オクチルオキシ-ρ-ターフエニル 1.36 g を得た。収率 39.1%。

この物の純度は HPLC で 99.6% であった。また IR および Mass 分析で 554 に分子イオンピークが認められること、並びに用いた原料より、得られた物質が標記の物質であることを確認した。この物を、メトラーホツステージ FP-82 を備えた偏光顕微鏡下で相変化を観察した結果を下記に示す。

- 32 -



使用例 2

表面にポリビニルアルコール (PVA) を塗布し、その表面をラビング処理して平行配向処理を施した透明電極を備えたセル厚 3 μm の液晶セルを作成し、この液晶セルに前記(c)で得られた化合物を封入し、等方性液体から SmC* 相まで徐冷して液晶素子を作成した。この液晶素子を 2 枚の偏光板に鉄み、±25V、200 Hz の矩形波を印加し、透明強度の変化から応答時間を求めたところ、65°C で 193 μsec であった。また、45°C においても 205 μsec と温度依存性が良好であった。

本発明は、天然物や、アミノ酸を出発物質とした場合には合成困難であると考えられる、種々の長さのアルキル基を有する光学活性フルオロアルコールを提供することを可能にしたもの

であり、さらに使用例に示したごとく、本発明に係る光学活性フルオロアルコールを用いて合成した (1R)-3,3'-ジフルオロ-4-(1-メチルオキシ-2-フルオロオクチル)オキシ-4"-オクチルオキシ-ρ-ターフエニルは、53.1-71.6°C でカイラルスマクチック相を示し、応答時間およびその温度依存性が良好な化合物であることから、本発明に係る光学活性フルオロアルコールは、強誘電性液晶の合成中間体として極めて有用であることが判明する。

特許出願人 関東化学株式会社
代理人 弁理士 安田有三

- 33 -

- 34 -